Med 123

Aus der Frauenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Altona
Direktor: Professor Dr. med. Willi Schultz

# Der Serumzinkgehalt bei der Frau außerhalb der Gravidität, während der Gravidität und im Wochenbett und beim Neugeborenen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Rosemarie Dreher
aus Königsberg (Pr)

Hamburg 1961

Aus der Frauenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Altona
Direktor: Professor Dr. med. Willi Schultz

# Der Serumzinkgehalt bei der Frau außerhalb der Gravidität, während der Gravidität und im Wochenbett und beim Neugeborenen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Rosemarie Dreher
aus Königsberg (Pr)

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 16. April 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. G. Matthes

Referent: Privatdozent Dr. W. Mischel

Korreferent: Professor Dr. G. Schubert

Diese Arbeit widme ich

in Dankbarkeit

meinen E l t e r n.

# I N H A L T


Seite

I. EINLEITUNG 1

1. Die biologischen Funktionen des Zinks 1
2. Problemstellung 2

II. LITERATUR 3

1. Geschichte 3
2. Zink in tierischen Geweben und Organen 4
   A) Der Zinkgehalt des Gesamtkörpers 4
   B) Der Zinkgehalt verschiedener Gewebe 4
   C) Zink in epidermalen Strukturen 6
   D) Zink im Auge 7
   E) Die Bindungsformen des Zinks 7
   F) Die Carboanhydrase 8
   G) Zink im Blut 9
   H) Der Zinkgehalt der Milch 10
   I) Zinkmangel beim Tier 11
      a) Mangelsymptome bei Ratten und Mäusen 11
      b) Die Wirkung des Zinks 12
   K) Zink in der menschlichen Ernährung 13
   L) Aufnahme und Ausscheidung 14
   M) Die toxische Wirkung des Zinks 14

III. MATERIAL 15

1. Zusammensetzung des Materials 15
2. Gewinnung des Blutserums 18
   A) der Mutter 18
   B) des Kindes 18

Seite

IV. METHODE 19

1. Verschiedene Methoden der Zinkbestimmung 19
2. Prinzip der Dithizonmethode 20
3. Reagenzien 20
4. Reinigen der Glasgeräte 21
5. Durchführung der Bestimmung 21
6. Die Aufstellung der Eichkurve 22

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION 23

1. Der Serumzinkgehalt der gesunden nicht schwangeren Frau 23
2. Der Serumzinkgehalt der Frau in der Schwangerschaft 28
3. Der Serumzinkgehalt im Nabelschnurblut 32
4. Der Serumzinkgehalt der Wöchnerin 35
5. Der Serumzinkgehalt bei Schwangerschaftsspätgestose 37

VI. ZUSAMMENFASSUNG 40

VII. LITERATURVERZEICHNIS 42

# I. EINLEITUNG

## 1. Die biologischen Funktionen des Zinks.

Das Zink ist in der unbelebten und belebten Natur ein weitverbreitetes Element. Für die pflanzlichen und tierischen Organismen gehört es zu den lebensnotwendigen Spurenelementen. -

Sein Vorhandensein in Pflanzenorganen war lange bekannt, bevor Ende des vorigen Jahrhunderts seine biologische Bedeutung erkannt wurde. 1877 konnten LECHARTIER und BELLAMY (41) nachweisen, daß es einen unentbehrlichen Wachstumsfaktor für Mikroorganismen darstellt. Später sind Zinkmangelerscheinungen auch bei höheren Pflanzen und bei Tieren beschrieben worden. Seit diesen Entdeckungen wurden viele Versuche unternommen, das Element im biologischen Material zu bestimmen.

Die Zinkbestimmung bereitete zunächst Schwierigkeiten, denn der Gehalt in Geweben und Körperflüssigkeiten ist, wie der aller Spurenelemente, nur sehr gering. Die zuerst angewandten Nachweismethoden waren zu grob und die benutzten Reagenzien nicht rein genug, um exakte Ergebnisse hervorzubringen. Die Werte bei den verschiedenen Untersuchern waren dementsprechend sehr unterschiedlich und hatten große Fehlerbreiten. Erst die Verfeinerung und Präzisierung der analytischen Methoden brachten brauchbare Ergebnisse. - Heute ist der von VALLEE und GIBSON (78) angegebene Zinknachweis mit Dithizon die Methode der Wahl. Sie ist empfindlich genug, um noch wenige Gamma des Metalls zu erfassen, relativ einfach durchzuführen und sie ergibt auch in der Hand verschiedener Untersucher übereinstimmende Werte.

Inzwischen ist in allen pflanzlichen und tierischen Organen Zink gefunden und bestimmt worden. Es scheint, daß alle Zellen dieses Metall enthalten. Stoffwechselfunktionen wurden lange Zeit vermutet, aber erst 1939 durch KEILIN und MANN (40) bewiesen. Sie fanden, daß das Molekül

des Metalloenzyms Carboanhydrase als integrierenden Anteil Zink enthält. Die Freisetzung von $CO_2$ ist also an das Vorhandensein dieses Elements gebunden. Seine Bedeutung in der Carboanhydrase ist der des Eisens im Hämoglobin vergleichbar. - Es wurde erst vor wenigen Jahren in einigen weiteren Metalloenzymen als Bestandteil der prosthetischen Gruppen gefunden; andere Fermente werden durch Zink katalytisch beeinflußt. - Sicher hat es darüber hinaus weitere Funktionen, die aber bis jetzt noch nicht aufgeklärt werden konnten.

## 2. Problemstellung.

In unserem Laboratorium wurden Untersuchungen über den Bedarf und den Stoffwechsel verschiedener Spurenelemente bei der Frau in der Schwangerschaft und beim Fet durchgeführt. - Da der mütterliche Organismus dem kindlichen während der Gravidität alle diejenigen Stoffe zur Verfügung stellt, die er zur intrauterinen Entwicklung und zur Aufrechterhaltung des Lebens in den ersten Tagen nach der Geburt braucht, können vergleichende Untersuchungen uns über den Mineralhaushalt wichtige Aufschlüsse geben. -

In Fortführung dieser Arbeit bestimmten wir den Serumzinkgehalt

a) der gesunden nicht schwangeren Frau,
b) der Schwangeren bei ungestört verlaufender Gravidität in den einzelnen Monaten,
c) der Wöchnerin,
d) des Neugeborenen,
e) bei Schwangerschaftsspätgestose.

## II. LITERATUR

### 1. Geschichte.

Die biologische Bedeutung des Zinks für die Pflanze wurde erstmals von LECHARTIER und BELLAMY 1877 (41) nachgewiesen, nachdem schon RAULIN, ein Schüler Pasteurs, die Lebensnotwendigkeit für Aspergillus niger vermutet hatte (54). Die Gegenwart von Zink in der Leber und dem Blute von Sycotypus canaliculatus und bei Fulgur carica wurde 1904 nachgewiesen (11). Auch im Altersferment dieser Molluske wurde es gefunden (46). Damit war zum ersten Male eine biologische Funktion auch im tierischen Organismus nachgewiesen worden.

Die Meerestiere (Austern) haben einen besonders hohen Zinkgehalt. Es bestehen jedoch zwischen den einzelnen Arten große Unterschiede (7).

Der Zinkgehalt der Eier und der Milch ist groß (6). Im Ei des Huhnes ist mehr als 1 mg Zink enthalten, das sich ausschließlich im Dotter findet. - Auch die Milch weist relativ große Mengen von Zink auf, ganz besonders zu Beginn der Laktation. BIRKNER (6) schloß aus diesen Befunden teleologisch auf eine bedeutende Rolle dieses Elements in der Ernährung und für das Wachstum.

Daß das Zink einen essentiellen Wachstumsfaktor darstellt, konnten TODD, ELVEHJEM und HART (73) nach vielen fehlgeschlagenen Experimenten im Ernährungsversuch bei der Ratte zeigen. Dieser bedeutungsvolle Befund ist inzwischen von WISCONSIN (86) bestätigt worden.

KEILIN und MANN (40) konnten 1939 nachweisen, daß das Zink einen Teil der prosthetischen Gruppe der Carboanhydrase darstellt und somit auch für den Menschen lebensnotwendig ist. Später wurden noch weitere Zink-Metalloenzyme gefunden. 1954 gewannen VALLEE und Mitarbeiter (81) aus menschlichen Leucozyten ein zinkhaltiges Protein, dessen biologische Funktion noch nicht bekannt ist. In vier DPN-abhängigen Dehydrogenasen ist das Zink ein fester Bestandteil des Moleküls: in der Alkoholdehydrogenase aus

Hefe (80), in der Glutaminsäuredehydrogenase aus Rindsleber (77), in der Milchsäuredehydrogenase aus Kaninchenmuskeln (82), und in der Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber (72). Auch in der Uricase (35) und Nierenphosphatase scheint Zink vorhanden zu sein (13).

2. Zink in tierischen Geweben und Organen.

A) Der Zinkgehalt des Gesamtkörpers.

Ein 70 kg schwerer Mensch enthält etwa 2,2 g Zink. Die Konzentration in den einzelnen Geweben ist unterschiedlich, die meisten enthalten 30-50 y/g*) (76). Diese Menge ist ungefähr halb so groß, wie die des Gewebeeisens, jedoch fünfmal so groß wie die des Nicht-Hämoglobineisens und zehn- bis fünfzehnmal so groß wie die des Kupfers. - Bei anderen Säugern finden sich etwa gleiche Relationen (43).

Bei menschlichen Neugeborenen und jungen Säugetieren sind die Zinkwerte im Gegensatz zu den Kupferwerten niedriger als bei Erwachsenen. Der Zinkgehalt des menschlichen Fet schwankt in utero nur gering. Eine fetale Zinkspeicherung konnte nicht beobachtet werden. Leber und Milz enthalten etwa gleichgroße Mengen, zusammen ungefähr 25% des gesamten Körperbestandes.- Die junge Maus hat einen besonders hohen Gehalt an Zink; es ist vor allem im Fell bzw. in den Haaren reichlich abgelagert. - Nach der Stillperiode ist das Gesamtzink bei der jungen Katze niedriger, bei der Ratte, dem Kaninchen und dem Schwein höher als bei der Geburt. Bei ihnen sinkt der Zinkgehalt der Leber und der Milz erst mit der Aufnahme gemischter Nahrung (67). Es scheint, als könne der junge Säuger seinen Bedarf an Zink mit der Muttermilch decken. Besonders mit dem Colostrum führt er es sich reichlich zu.

B) Der Zinkgehalt verschiedener Gewebe.

Zink wurde in allen Geweben gefunden, die bisher darauf untersucht wurden. Man muß daher annehmen, daß es in allen Zellen vorhanden ist. Der Zinkgehalt ist höher als der

*) Hier und im Folgenden: y = Gamma

Kupfergehalt. Artdifferenzen sind gering, soweit das heute schon zu entscheiden ist. Die Haare, das pigmentierte Gewebe des Auges und die Knochen weisen einen relativ hohen Zinkgehalt auf (43). EGGLETON (21) hat die Zinkkonzentration verschiedener menschlicher Organe bestimmt (Tabelle 1). Individuelle Schwankungen wurden in der Leber, der Niere und dem Muskel beobachtet.

Tabelle 1

Der Zinkgehalt der menschlichen Organe (nach EGGLETON)

| Organ | y Zink/g Trockensubstanz |
|---|---|
| Leber | 245 |
| Muskel | 226 |
| Niere | 186 |
| Pankreas | 135 |
| Herz | 100 |
| Nebenniere | 82 |
| Milz | 72 |
| Lunge | 67 |
| Kleinhirn | 55 |
| Gehirn | 43 |

Die Daten für Wiederkäuer sind spärlich. Der Organzinkgehalt beim Schaf, bezogen auf die fettfreie Trockensubstanz, ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Die Leber der Kuh enthält 125 y/g Trockengewebe (29). Sowohl die Knochen als auch die Zähne enthalten viel Zink (19). Stellt man den großen Anteil des Knochensystems am Gesamtorganismus in Rechnung, dann müssen große Teile des Gesamtzinks hier abgelagert sein. Bei Tieren mit Fellen findet sich im Integument ein weiterer beachtlicher Anteil des Körperzinkbestandes. Bei der Ratte sind 38% des Gesamtzinks in der Haut und in den Haaren nachgewiesen worden (67). Ob wir hierin einen Speicher zu sehen haben, ist fraglich.

Tabelle 2

Der Organzinkgehalt beim Schaf

| Organ | y Zink/g fettfreie Trockensubstanz |
|---|---|
| Leber | 54 |
| Niere | 90 |
| Darm | 81 |
| Milz | 76 |
| Nebenniere | 74 |
| Pankreas | 72 |
| Gehirn | 68 |
| Lunge | 64 |
| Herz | 62 |
| Sternum | 51 |

Versuche mit radioaktivem Zink zeigten, daß das Element wie Eisen und Kupfer normalerweise in der Leber gespeichert wird (69).

Bei Diabetikern liegt der Zinkgehalt des Pankreas niedriger als beim Gesunden (61). Dem ist jedoch von anderer Seite widersprochen worden (23). Bei Nichtdiabetikern ergab sich ein Wert von 30,6 y, bei Diabetikern von 25,3 y/g Gewebe.

Der hohe Zinkgehalt des Hodens ist ungeklärt. Beim Menschen beträgt er 308 y/g Frischsubstanz (43). Besonders hoch ist er in der geschlechtsreifen Phase, so daß man annehmen muß, daß ihm eine bedeutende funktionelle Rolle zukommt.

C) Zink in epidermalen Strukturen.

LUTZ (43) zeigte, daß die Epidermis große Mengen an Zink aufweist. Möglicherweise übt es eine besondere Funktion aus, oder es ist an Eiweiß, wie Kreatin, gebunden. Alopecie und schwere Hautkrankheiten sind charakteristische Symptome des Zinkmangels. Bei Beriberi-Kranken ist

der Zinkgehalt sowohl der Organe als auch des Blutes stark vermindert, was zu der Annahme berechtigt, daß eine Korrelation zwischen Zink und Thiamingehalt der Nahrung besteht (22).

D) Zink im Auge.

Bei den verschiedenen Tieren finden sich große Mengen an Zink und Kupfer im Auge, besonders in den pigmentierten Anteilen. Der höchste bisher bekannte Gehalt ist in den melaninpigmentierten Geweben der Augen einiger Frischwasserfische gefunden worden (8). Bei Säugern, Amphibien und Salzwasserfischen ist die Konzentration wesentlich niedriger, jedoch immer noch höher als im Vergleich zu anderen Organen (10). Der Zinkgehalt nimmt in den einzelnen Gewebsanteilen in folgender Reihenfolge ab: Iris, Chorioidea, Retina, Linse, Kammerwasser und Glaskörper, Sklera, Cornea, Sehnerv. Der Gehalt der Iris und der Chorioidea beim Schaf beträgt 436 y und 277 y/g Trockensubstanz, bei der Katze 246 y und 139 y (9). Das Zink im Auge war nicht dialysabel. Seine physiologische Bedeutung sehen BOWNESS und MORTON (9) in seiner Komplexbildung mit Eiweißen und der Beeinflussung der Farbkomponente des Pigmentes. - Ein zinkhaltiges Melanokeratin konnte im Haar nachgewiesen werden (64). Diese Melanine steuern vielleicht die Luftabsorbtion. - VALLEE (76) führt den hohen Zinkgehalt der Retina auf das Vorhandensein der Retinenreduktase zurück, die am Aufbau des Sehpurpurs beteiligt ist. Dieses Ferment ist wahrscheinlich identisch mit der Alkoholdehydrogenase der Leber und wäre somit ein Zink-Metalloenzym.

E) Die Bindungsformen des Zinks.

Die Bindungsformen des Zinks sind weitgehend bekannt. Zumeist ist es wie Eisen an Eiweiß gebunden. In den Erythrozyten und in der Carboanhydrase liegt es als Zink-Eiweißverbindung vor (84). Menschliche Leucozyten enthalten zwei Zink-Proteinkomplexe (78). Im Eidotter der Vögel ist

es im Lipovitellin fest mit dem Protein (Vitellin) gebunden (75). Auch in vitro läßt es sich an Eiweiß binden, z.B. an Insulin und Siderophilin (75). An der Zinkbindung sind die Carboxyl- und Aminogruppen beteiligt. Die Sättigungsgrenze des Insulin wurde mit 2,7 bis 3,5 % ermittelt, entsprechend 29 - 37 Carboxylgruppen(24). Bei der Fällung der Serumproteine verbindet sich das Zink mit spezifischen Eiweißgemischen.

Zink aktiviert verschiedene Fermente: Aldolase (Zymohexase), Enolase, Phosphatase, Uricase und einige Peptidasen. Jedoch enthalten wahrscheinlich nur die Carboanhydrase und die oben angegebenen vier Dehydrogenasen Zink als integrierenden Bestandteil des Moleküls.

F) Die Carboanhydrase.

Der Zinkgehalt der Carboanhydrase schwankt zwischen 0,16 und 0,33 %. Die menschliche Carboanhydrase enthält 0,2 %. Da das Molekulargewicht 30 000 beträgt, enthält ein Molekül ein Atom Zink. Der Zinkanteil des Ochsen- und Schafblutes ist höher (62). Die Bindungsform des Zinks oder der prosthetischen Gruppe ist unbekannt. Die Abspaltung des Metalls führt zu irreversibler Schädigung des Ferments.

Die Carboanhydrase ist im Tierreich weit verbreitet. Auch in den Blättern vieler Pflanzen findet sich ein ganz ähnliches Enzym (16). Bei Vertebraten ist der höchste Gehalt in den Erythrozyten, der Magenschleimhaut und der Nierenrinde (15). Es kommt nicht vor in den Leucozyten und in dem Plasma der Ratte. - Das Ferment katalysiert die Reaktion $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$. Es spielt eine bedeutende Rolle in der Herstellung des Säurebasengleichgewichts und erleichtert die Umwandlung von $CO_2$ der Gewebe zum Bicarbonat des Blutes und den Abbau des Bicarbonats zu $CO_2$ in der Lunge. Es ist unbedingt notwendig, wenn diese Reaktionen rasch genug im Körper ablaufen sollen. In den Erythrozyten ist es in ausreichender Menge vorhanden. RAUGHTON errechnete, daß der Bedarf mit einem 5000fachen

Überschuß gedeckt ist (53). In der Magenschleimhaut neutralisiert es den überschüssigen Alkalianteil. Auch bei der Verkalkung der Knochen und bei der Schalenbildung der Eier spielt es eine Rolle. Große Mengen des Ferments finden sich im Ovidukt der Hennen. -
Sulfanilamid, Sulfathiazol und Sulfathiazin sind spezifische Hemmstoffe der Carboanhydrase.

G) Zink im Blut.

Der Zinkgehalt des Gesamtblutes der Katze und des Schafes beträgt 2,5 - 3,5 y/ml (29). Erwachsene Kaninchen haben 2,5 y/ml im Plasma und 19 y/ml in den Zellen (3). Der Mensch hat im Gesamtblut 6 - 9 y Zink/ml (4, 78, 84). Eine Million Erythrozyten enthalten $1{,}34 \pm 0{,}2 \cdot 10^{-3}$ y und eine Million Leucozyten $3{,}2 \pm 1{,}3 \cdot 10^{-2}$ y Zink. 75 % des Blutzinks finden sich in den Erythrozyten, 22 % im Plasma und 3 % in den Leucozyten. Der einzelne Leucozyt enthält fünfundzwanzigmal mehr Zink als der Erythrozyt.

Bei chronischen myeloischen, lymphatischen und Monocytenleukämien ist der Zinkgehalt der peripheren Leucozyten stark vermindert. Auch die Injektion von Zinkglukonat gleicht dieses Defizit nicht aus (31). Bei klinischer Remission kehrt der Zinkgehalt zur Norm zurück. Dasselbe wurde bei der Behandlung mit Röntgenstrahlen und Urethan beobachtet (31). Bei abfallenden Leucozytenwerten steigt der Zinkgehalt der einzelnen Zelle an. Bei hämolytischen Anämien steigt er auf das 3 - 10fache (32). Die Bedeutung des Zinks in den Leucozyten ist unbekannt. Es liegt hier nicht als Carboanhydrase vor; vielmehr sind zwei Metalloproteide isoliert worden, das eine löslich in Phosphatpuffer bei pH 7,2, das andere unlöslich in Puffer in einem Verhältnis von 3 mg Zink zu 1 g Protein (81).

In den Erythrozyten ist das gesamte Zink an die Carboanhydrase gebunden (36). Führt man Kaninchen lange Zeit oral große Dosen Zink zu (250 mg/die), so steigt der

Zinkgehalt der Erythrozyten an, jedoch nicht der Carboanhydrasegehalt (3). Bei allen Anämien, außer bei der Perniciosa ist sowohl der Zink- als auch der Carboanhydrasegehalt herabgesetzt. Die Zinkabnahme geht der Erythrozytenzahl, dem Hämatokritwert und dem Hämoglobingehalt parallel (79). Beim Neugeborenen ist die Zinkkonzentration in den Erythrozyten niedriger als bei der Mutter. BERFENSTAM (3) fand 347 y% beim Kind bei der Geburt. In den ersten Monaten stieg der Gehalt ständig an. Mit einem Jahr erreichte er 1000 y%. In der Pubertät beträgt er wie beim Erwachsenen 1244 y%. Auch beim Kaninchen fanden sich in den Erythrozyten zur Geburt nur 528 y% Zink, während bei erwachsenen Kaninchen der Wert bei 900 y% liegt. Während der Konzeptionsperiode nimmt der Serumzinkgehalt sowohl beim Menschen als auch beim Kaninchen ab (3).

Es ist noch wenig darüber bekannt, in welcher Form das Zink im Plasma vorliegt. Es scheint, daß es an das eine oder andere Plasmaprotein gebunden ist. Sein Gehalt zeigt mit dem Alter geringe Schwankungen (42). Er kann durch orale Zinkzufuhr erhöht werden. - Die Plasmazinkwerte beim Kind liegen höher als bei der Mutter. Bei zehn Feten zwischen dem 100. und 150. Tag betrugen sie das Fünffache des Zinkgehalts des Erwachsenen (3). - Eine einmalige intravenöse Zinkinjektion von 30 mg beim Kaninchen erhöhte den Plasmazinkspiegel auf 150 y/ml (3). - der Carboanhydrasegehalt des Blutes nahm bei der Ratte selbst bei extremem Zinkmangel nicht ab (36).

H) Der Zinkgehalt der Milch.

Der Zinkgehalt der Milch und des Colostrums bei Mensch und Tier ist oft bestimmt worden. Die Milch ist ungewöhnlich zinkreich. Das veranlaßte WISCONSIN (86) anzunehmen, daß dem Zink eine besondere Rolle in der Säugetiernahrung zukomme. Die Unterschiede im Zinkgehalt der Milch sind bei den einzelnen Arten (Mensch, Kuh, Schaf) im Gegensatz zu anderen Spurenelementen nur sehr gering. Die Werte liegen zwischen 3 - 4 mg/l (60). BERFENSTAM (3) gibt 3 - 5 mg/l

für die menschliche Milch an, ARCHIBALD (1) 3,9 mg/l für die Kuhmilch. Durch zusätzliche Zinkgaben konnte der Gehalt auf 5,1 mg/l gesteigert werden. dasselbe wurde beim Kaninchen beobachtet (3). Ob Mangel zu niedrigerem Zinkgehalt führt, ist noch nicht untersucht worden. Während der Laktation nimmt die Konzentration des Zinks wie auch des Kupfers ab. Das Colostrum enthält bei allen Arten um das Drei- bis Fünffache mehr Zink als die Milch in fortgeschrittener Laktation. Im Colostrum des Menschen und der Kuh sind 20 mg/l gefunden worden (3).

I) Zinkmangel beim Tier.

a) Mangelsymptome bei Ratten und Mäusen.

Zinkmangel bei Ratten und Mäusen wurde durch entsprechende Diäten erreicht (14, 17, 38, 51). Mangelsymptome bei Ratten entstanden, wenn die Nahrung weniger als 40 y Zink/Tag enthielt (38). - Um das Zink aus der Nahrung zu entfernen, wird das Eiweiß hydrolysiert; dabei wird das proteingebundene Zink frei und kann dann mit Dithizon extrahiert werden. Im Experiment mit Mäusen starben 18 % der mangelernährten Tiere innerhalb von acht Wochen, während mit derselben Diät und Zinkzulage 100 % der Kontrolltiere überlebten. - Bei jungen Mäusen erzielt man auch leicht einen Zinkmangel, wenn man ihnen das zinkreiche Colostrum vorenthält und sie von Muttertieren in fortgeschrittener Laktationsperiode stillen läßt (51). Schon eine kurzfristige Zufuhr von Colostrum, 2 1/2 bis 4 Tage, verhindert einen Zinkmangel. - Die Mangelsymptome sind bei Ratte und Maus gleich: Verzögerung bzw. Stillstand des Wachstums, Inappetenz, Alopezie. Pathologisch-anatomisch zeigten sich größere epitheliale, besonders cutane Schäden. - Die Verzögerung des Wachstums ist abhängig vom Zinkmangel und der Wachstumskapazität. Histologisch fanden FOLLIS und Mitarbeiter (27) extreme Parakeratosis des Ösophagus mit einer dicken keratinisierten Zellschicht, Hyperkeratose der Haut und Haarverlust. Die

Talgdrüsen waren erhalten geblieben. Die Cornea war vascularisiert und wies Leucozyteninfiltrationen auf. Bei manchen Tieren fanden sich Anklänge von Riboflavinmangel. Außerdem sah man eine Verzögerung der Ossifikation, eine beschleunigte Entwicklung der Schneidezähne, vorzeitiges Öffnen des Lidspaltes, verklumpte Zehen und deformierte Krallen (51).

Der Gesamtzinkgehalt des Organismus nahm bei Ratte und Maus bei Zinkmangel ab (69, 73). Nach einer anderen Angabe blieb er normal (2).

Ob dem Zink eine spezifische Funktion in den Genitalorganen zukommt, ist noch nicht entschieden. FOLLIS und Mitarbeiter (27) fanden bei zinkmangelernährten männlichen Ratten bei der Autopsie nach 61 und 74 Tagen zahlreiche Atrophien der samentragenden Tubuli. Bei weiblichen Tieren fehlten die Corpora lutea, und die Follikel waren nur teilweise entwickelt. Das Vaginalepithel war verhornt. Die Autoren führten diese Symptome auf die Inanition und weniger auf dem Zinkmangel zurück. COLMANO und FIORI (14) fanden die weiblichen Genitalorgane normal. Nur bei den männlichen Tieren stellten sie Infertilität und Mangelentwicklung fest. - Die Beziehungen zwischen Zink und Sexualfunktion erfordern weitere Studien.

b) Die Wirkung des Zinks.

Der Wirkungsmechanismus des Zinks ist unbekannt. Der Carboanhydrasegehalt des Blutes und der Gewebe ist nicht vermindert, auch wenn die Tiere in extremem Zinkmangelzustand gehalten werden (2). Die Leberuricaseaktivität ist ungestört, im Plasma ist sie erhöht (85). Die Aktivität der Nierenphosphatase (37) und der Hirnaldolase(2) ist bei Ratten vermindert. Bei der Maus ist die Leber- und Nierenkatalaseaktivität herabgesetzt (17).

Bei verschiedenen Pflanzen und Pilzen führt Zinkmangel zu verzögertem Wachstum und morphologischen Strukturveränderungen, die auf schwere Stoffwechselstörungen schließen lassen. Die Wachstumsverzögerung bei den Pilzen wird auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zurückgeführt (28). Auch bei anderen Pflanzen kommt es zu

Kohlenhydratstoffwechselstörungen und zur Aktivitätsverminderung der Aldolase (52). BERTRAND und BHATTACHERJEE (5) behaupten, daß der Vitamin-$B_1$-Stoffwechsel gestört sei. IMADA (39) nimmt eine synergistische Wirkung zwischen Zink und Vitamin $B_1$ beim Kaninchen an. NISHIMURA (51) fand, daß die Gabe von Vitamin $B_1$ die Zinkmangelerscheinungen bei jungen Mäusen mildert. Der Kohlenhydratstoffwechsel soll vom Insulin her gestört sein. Das Pankreas ist das Organ mit dem höchsten Zinkumsatz. Jedoch ist sein Zinkgehalt bei Diabetikern nicht signifikant vermindert, während der Insulingehalt deutlich verringert ist. Zinkmangel scheint demnach nicht die Ursache einer zu geringen Insulinbildung zu sein.

K) Zink in der menschlichen Ernährung.

Beim Menschen ist noch kein Zinkmangel beobachtet worden. Nur EGGLETON (22) vermutet,daß der Mangel an Zink einen Faktor beim Beriberi-Syndrom darstellt. Zu dieser Vermutung kommt er, weil die Kost der armen Chinesen nur halb soviel Zink enthält als andere Kostformen. Das Blut und die Epidermis dieser Menschen weisen weniger Zink auf. Die Frage ist jedoch noch nicht weiter untersucht worden.

Das Kleinkind benötigt 0,3 mg Zink pro kg Körpergewicht täglich (63). Von anderen Autoren wird die notwendige tägliche Zinkzufuhr mit 0,4 - 0,6 mg/kg Körpergewicht angegeben (68). Das entspricht einer Aufnahme mit der Nahrung von 7 - 14 mg Zink täglich bei einem Kind von 25 kg Gewicht. Der Erwachsene nimmt ungefähr 10 bis 15 mg am Tag zu sich (21). Die Zufuhr erfolgt durch Fleisch und andere Eiweißquellen. Bei Getreideprodukten ist sie abhängig vom Ausmahlungszustand des Mehles und seinem Gehalt an Kohlenhydraten. Das Zink ist besonders reichlich in den äußeren Getreidehüllen vorhanden.

L) Aufnahme und Ausscheidung.

Der Aufnahmemechanismus des Zinks ist ism des Eisens sehr ähnlich. Studien mit $Zink^{65}$ bei der Ratte haben gezeigt, daß die Zinkaufnahme große individuelle Unterschiede aufweist (20).

Die Ausscheidung erfolgt, wie Untersuchungen mit radioaktivem Zink zeigten, hauptsächlich mit den Faeces, ganz gleich, ob es per os oder per injectionem zugeführ wurde (44). Der größere Teil ist nicht resorbiertes Nahrungszink; nur ein kleiner Teil entstammt dem Zink, das vom Organismus resorbiert worden war und das über die Galle und das Pankreas in den Darm abgeschieden wird (50) Nur sehr wenig, 0,1 - 0,9 mg/Tag, erscheint im Urin (45). Die Niere hat nur eine ganz beschränkte Fähigkeit, Zink auszuscheiden. Auch bei Erhöhung des Plasmaspiegels steigt die Konzentration im Harn nicht an (20, 45). MC CANCE und WIDDOWSON vermuten daher, daß das im Urin ausgeschiedene Zink ein Stoffwechselprodukt der Niere selbst darstellt.

Bei Nephritis werden größere Mengen Zink im Harn gefunden (25). Sie werden mit dem Eiweiß ausgeschieden. Bei Albuminurie ist die siebenfache Zinkmenge nachgewiesen worden (44). Bei sechs solcher Patienten fanden sich 1,0 - 3,8 mg/Tag, während der zum Vergleich herangezogene Normalwert 0,1 - 0,5 mg betrug.

M) Die toxische Wirkung des Zinks.

Zink ist für Säuger wenig toxisch. Beim Menschen wurden gelegentlich dann Vergiftungen beobachtet, wenn die Speisen in galvanisierten Eisengefäßen gekocht worden waren (49), beim Schwein, wenn die Milch durch galvanisierte Eisensiebe gelaufen war (33). Bei Ratten blieben selbst Zinkdosen von 2,5 mg täglich durch mehrere Generationen hindurch ohne Einfluß. Dabei war es gleich, ob das Zink als Metall, Chlorid oder Carbonat gegeben wurde (34). Gibt man das Doppelte, so kommt es zu Wachstumsverlangsamung , eventuell mit tödlichem Ausgang, besonders bei

jungen Tieren. Das Chlorid wirkt stärker toxisch als das Oxyd (34). Die Aufnahme von 0,5 oder 1 % Zinkkarbonat in der Nahrung führt zu schwerer Anämie, zu verzögertem Wachstum, Anorexie und bei höheren Dosen innerhalb einiger Wochen zum Tode (71, 66). Bei der Anämie handelt es sich um eine mikrozytäre, hypochrome, die durch Kupferzulage verhütet werden kann. Eisen und Kobalt haben diesen Effekt nicht. Die Wachstumsverzögerung konnte durch keins dieser drei Spurenelemente beeinflußt werden, dagegen aber durch Leberextrakte. Diese bessern jedoch nicht das Blutbild. Setzt man einer Diät, die unter normalen Bedingungen bei Ratten zum Ausbilden einer Fettleber führen würde, 0,5 oder 1 % Zinkoxyd zu, so sinkt der Fettgehalt der Leber. Man vermutet einen lipotropen Einfluß. Auch die Entwicklung und die Mineralisation der Knochen ist gestört. Zink hemmt die Resorption anderer Nahrungsbestandteile. So erhöht sich die Ausscheidung von Stickstoff, Phosphor und Schwefel im Kot. Die Harnausscheidung von Stickstoff, Harnsäure und Kreatinin nimmt zu, während die von Phosphor und Schwefel abnimmt. Phosphor wird nicht als Zinkphosphat ausgefällt.

Zink beeinflußt also eine große Anzahl von Stoffwechselvorgängen der Zellen und Gewebe des Organismus. Ein gleicher Schluß ergab sich aus den Zinkmangelversuchen.

## III. MATERIAL

### 1. Zusammensetzung des Materials.

Wir untersuchten in über 300 Einzelbestimmungen bei 124 Frauen und 17 Neugeborenen den Zinkgehalt des Blutplasmas nach der Methode von VALLEE und GIBSON (78).- Die Zusammensetzung unseres Materials ergibt sich aus Tabelle 3.

Bei den gesunden nicht schwangeren Frauen handelte es sich um Studentinnen und Krankenhauspersonal, die klinisch keinerlei Krankheitszeichen aufwiesen.

Die Schwangeren der frühen Schwangerschaftsmonate suchten unsere Poliklinik auf, meist um die Gravidität ärztlicherseits sichern zu lassen. Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum oder anderen Krankheitszeichen sind von der Untersuchung ausgeschlossen worden.

Die Frauen in späteren Schwangerschaftsmonaten wurden in der Schwangerenberatung der Klinik betreut. Auch hier wurden die Patientinnen von der Untersuchung ausgeschlossen, die Krankheitssymptome zeigten. Insbesondere achteten wir auf die Frühsymptome der Schwangerschaftstoxikose: abnorme Gewichtszunahme, Ödeme, Blutdrucksteigerung und Urinbefund.

Bei der Sammlung des Untersuchungsmaterials ließ es sich nicht vermeiden, daß Frauen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft zahlenmäßig wesentlich geringer vertreten waren, als die in der zweiten Hälfte. Da diese Zusammensetzung für die statistische Auswertung ungünstig ist, haben wir, um die Kollektive nicht zu klein werden zu lassen, die Schwangerschaft in Trimester unterteilt.

Die klinischen Angaben über die von uns untersuchten Schwangerschaftsspättoxikosen finden sich in den Abbildungen 6 und 7 und in Tabelle 9. Eine Unterteilung in leichte und schwere Gestosen war bei dem geringen Material, das uns zur Verfügung stand, nicht möglich. Da wir aber Verlaufsuntersuchungen durchführten und die Patientinnen, wie im Falle K.H.,über Monate verfolgen konnten, so kommt unseren Ergebnissen trotz dieses Nachteils eine Aussagekraft zu.

Die Wöchnerinnen sind alle in unserer Klinik entbunden worden. In allen Fällen handelte es sich um Spontangeburten. Fälle mit pathologischen Geburten wurden von dieser Untersuchungsserie ausgeschlossen, um nicht die Sicherheit der Aussage einzuschränken. Bis heute ist noch nicht bekannt, ob operative Eingriffe einen Einfluß auf den Serumzinkgehalt ausüben. - Der Wochenbettverlauf war in allen Fällen komplikationslos.

Tabelle 3

Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials.

| | | |
|---|---|---|
| Gesunde nicht schwangere Frauen | | 18 |
| gesunde schwangere Frauen | | 79 |
| mens grav. II | 2 | |
| " " III | 4 | |
| " " IV | 1 | |
| " " V | 5 | |
| " " VI | 5 | |
| " " VII | 6 | |
| " " VIII | 11 | |
| " " IX | 11 | |
| " " X | 8 | |
| unter der Geburt | 26 | |
| Schwangere mit Spätgestose | | 5 |
| Wöchnerinnen | | 22 |
| am 2. Wochenbett | 13 | |
| am 4. " | 4 | |
| am 6. " | 5 | |
| Neugeborene | | 17 |
| | insgesamt | 141 |

Das Nabelschnurblut gewannen wir unmittelbar nach der Spontanentbindung und der Abnabelung des reifen Kindes aus dem plazentaren Nabelschnurstumpf. Zur gleichen Zeit wurde, um einen Vergleich zwischen dem Serumzinkgehalt der Mutter und dem des Kindes zu ermöglichen, Blut aus der Cubitalvene der Mutter entnommen.

2. Gewinnung des Blutserums

A) der Mutter:

Zur Gewinnung mütterlichen Blutserums punktierten wir mit einer $V_2$A-Kanüle die Vena cubitalis. Die erste Portion des Blutes wurde verworfen, das weitere wurde dann unmittelbar in einem besonders gereinigten Reagenzglas aufgefangen. Nach Spontangerinnung bei Zimmertemperatur wurde es bei 2000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert und das hämolysefreie Serum abpipettiert. Konnte das entnommene Blut nicht gleich bearbeitet werden, so wurde es im Eisschrank bei + 4° C aufbewahrt, jedoch nicht länger als 24 Stunden.

Das Serumzink wurde mit 1 ml 6n HCl hydrolytisch abgespalten. Wie BERFENSTAM gezeigt hat, setzt die Hydrolyse bei Verschiebung des pH-Wertes sehr rasch ein und ist bei pH 1-2 vollständig.- Nach der Hydrolyse wurde das Serum mit 20prozentiger Trichloressigsäure entweißt und das ausgefallene Eiweiß abzentrifugiert. Das klare Dekantat wurde zur eigentlichen Bestimmung verwendet.

B) des Kindes:

Das Nabelschnurblut wurde unmittelbar nach der Abnabelung des Kindes, wie schon erwähnt, aus dem plazentaren Nabelschnurrest in einem spezialgereinigten Zentrifugenglas aufgefangen. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Nabelschnur nicht ausgestrichen oder komprimiert wurde, um eine Hämolyse zu vermeiden. - Nach der Spontangerinnung war die Aufarbeitung wie die des mütterlichen Blutes.

## IV. METHODE

### 1. Verschiedene Methoden der Zinkbestimmung.

Der Gehalt an Zink im biologischen Material ist wie der aller Spurenelemente sehr gering. Es sind daher zum Nachweis von Zink besonders hochempfindliche Mikromethoden notwendig. -

Die älteren Verfahren zur Mikrobestimmung des Zinks waren schwerfällig, da das Element von anderen störenden Metallen in umständlicher Weise abgetrennt werden mußte. TODD und ELVEHJEM (74), denen wir große Untersuchungsreihen über die biologische Bedeutung des Zinks verdanken, fällten das Zink aus der Aschelösung zusammen mit Kupfer als Sulfid, trennten das Kupfer ab und isolierten das Zink als Phosphat, das sie dann kolorimetrisch bestimmten. Andere Autoren fällten das Zink als Ferrocyanid und bestimmten es entweder nephelometrisch (26) oder jodometrisch (59). DOBROWSKI und MARCHLEWSKI (18) benutzten zur Fällung 8-Oxychinolin. -

Am besten haben sich die Dithizonmethoden bewährt, da sie relativ einfach, dabei aber sehr empfindlich sind. Mit ihnen können noch kleinste Mengen an Zink erfaßt werden. -

Dithizon (Diphenylthiocarbazon) bildet mit vielen Metallen charakteristisch gefärbte Verbindungen von typisch innerkomplexem Charakter. Analytisch bedeutungsvoll sind die entstehenden Ketokomplexe. Sie sind im allgemeinen in Tetrachlorkohlenstoff gut löslich und geben intensive Färbungen. Mit steigendem Atomradius der Metalle verschiebt sich die Farbe von violett nach rot.

Der Einfluß anderer Metalle, der bei der Zinkbestimmung in biologischem Material stören könnte, kann durch Zusatz von geeigneten Komplexbildnern ausgeschaltet werden, so daß bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen der Nachweis auch im biologischen Material spezifisch gemacht werden kann. Dabei ist die hohe Empfindlichkeit der Reak-

tion wegen der geringen Menge an Zink in den Geweben und Körperflüssigkeiten ein besonderer Vorteil. Andererseits erfordert sie besonders reine Reagenzien. Es muß nicht nur das Reagens selbst auf Reinheit geprüft werden, sondern es ist auch nötig, für alle Bestimmungen doppelt destilliertes Wasser zu verwenden.

Das Zink des Blutserums ist wie die Schwermetalle Eisen und Kupfer an Eiweiß gebunden. Zur Freisetzung des Zinks braucht man das Serum nicht zu veraschen. Durch Säurehydrolyse mit HCl gelingt es relativ einfach, das Zinkproteid quantitativ zu zerlegen und nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure das Zink nachzuweisen, wie es von VALLEE und GIBSON (78) beschrieben worden ist.

## 2. Prinzip der Dithizonmethode.

Dithizon vereinigt sich bei pH 5,5 in Gegenwart von Tartrat und einem komplexbildenden Puffer nur mit Zink, wobei ein Farbumschlag von grün nach rot zu beobachten ist. Der Überschuß an Dithizon wird mit Natriumsulfid ausgewaschen und das Zink kolorimetrisch bestimmt.

## 3. Reagenzien.

A) Dithizon: 20 mg werden in 100 ml $CCl_4$ gelöst; nach Zugabe von 200 ml Aqua bidest. und 1 ml 25 %iger Ammoniaklösung wird das Gemisch gut durchgeschüttelt, wobei das reine Dithizon in die wäßrige Phase übergeht. Der Tetrachlorkohlenstoff wird abgelassen. Nach Ansäuern mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure und erneuter Zugabe von 100 ml reinstem Tetrachlorkohlenstoff wird wiederum gut durchgemischt. Das gereinigte Dithizon geht nun wieder in den Tetrachlorkohlenstoff über. Die wäßrige Phase wird abgelassen und die $CCl_4$-Phase mehrmals mit Aqua bidest. nachgewaschen. Die nun gebrauchsfertige Lösung wird mit 1 %iger reinster Schwefelsäure überschichtet und in einer braunen Flasche im Eisschrank aufbewahrt.

B) Pufferlösung: 550 g Natriumthiosulfat, 90 g Natriumazetat und 10 g Kaliumcyanid werden in 1 l Aqua bidest. gelöst. Die Lösung wird mit konzentrierter Essigsäure unter elektrometrischer Kontrolle auf pH 5,5 eingestellt. Dann wird auf 2 l verdünnt und die Lösung solange mit Dithizon ausgeschüttelt, bis dieses rein grün gefärbt bleibt.

C) Natrium-Kaliumtartrat: Eine 20 %ige Lösung wird mit Dithizon ausgeschüttelt, um das Zink zu entfernen.

D) 1 %ige Natriumsulfidlösung.

E) Konzentrierte Ammoniaklösung.

F) 1 %ige alkoholische Lösung von Methylrot.

G) 6n Salzsäure.

H) Zinkfreies Wasser: Wasser, das zweimal in einer Jenaer-Glas-Apparatur destilliert worden ist, wird durch Ausschütteln mit Dithizon völlig zinkfrei gemacht.

4. Reinigen der Glasgeräte und der Filter.

Alle Glasgeräte werden mit Wasser, Seife und Bürste gereinigt, gut mit destilliertem Wasser nachgespült und mindestens für 6 Stunden, besser über Nacht, in 2n $HNO_3$ eingelegt. Danach werden sie mit zinkfreiem Wasser solange gespült, bis der Indikator die Entfernung der Säure anzeigt.

Das Filterpapier wird über Nacht in 1n HCl gelegt und dann solange mit Aqua bidest. gewaschen, bis man durch Lackmuspapier keine Säure mehr in der Spülflüssigkeit nachweisen kann.

5. Durchführung der Bestimmung.

In einem Zentrifugenröhrchen werden 2 ml Serum mit 3 ml Aqua bidest. verdünnt und mit 1 ml 6n HCl und 2 ml 20 %iger Trichloressigsäure versetzt. Man läßt es unter häufigem Umrühren einige Zeit stehen und zentrifugiert

dann den Niederschlag ab. Der Rückstand wird noch einmal in gleicher Weise mit 2 ml 20 %iger Trichloressigsäure ausgewaschen und abzentrifugiert. Mit den vereinigten Extrakten kann man eine Doppelbestimmung durchführen. Man gibt die Hälfte der Flüssigkeit, in der dann also 1 ml Serum enthalten ist, in einen Scheidetrichter, versetzt mit 2 ml 20%iger Natrium- Kaliumtartratlösung und stellt nach Zusatz eines Tropfens einer 1 %igen alkoholischen Methylrotlösung durch Zugabe von konzentrierter Ammoniaklösung auf pH 5,5 ein. Nun werden 50 ml Pufferlösung hinzugegeben. Mit 5 ml der 1 : 3 verdünnten Dithizonlösung wird das Zink extrahiert, indem man das Gemisch 3 - 4 Minuten kräftig durchschüttelt. Wenn sich die Phasen getrennt haben, läßt man die Tetrachlorkohlenstoffphase, die den Zink-Dithizonkomplex enthält, in einen zweiten Scheidetrichter ab. Mit der wässerigen Phase wiederholt man den eben beschriebenen Vorgang der Zinkextraktion.

Die gefärbte Dithizonlösung wird mehrmals mit je 30 ml Waschflüssigkeit gewaschen, die man gewinnt, wenn man 40 ml der 1 %igen Natriumsulfidlösung mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllt. Das Auswaschen wird solange fortgesetzt, bis die Waschflüssigkeit klar und ungefärbt bleibt. Die rein rot gefärbte Zink-Dithizonlösung wird auf 25 ml mit $CCl_4$ aufgefüllt und unter Vorsatz des Filters 534 mmy bei 1 cm Schichtdicke im Photometer gemessen.

Ein entsprechender Blindversuch, bei dem an Stelle von 1 ml Serum 1 ml zinkfreies Wasser genommen wird, ist mitzuführen. Die Extinktion des Blindwertes wird von der des Serumwertes abgezogen.

6. Die Aufstellung der Eichkurve.

Wir stellten eine Zinksulfatlösung her. Die Menge an Zinksulfat, die gebraucht wurde, um 1 g Zink in der Lösung zu erhalten, errechnete sich aus folgender Gleichung:

$$\frac{ZnSO_4 \cdot 7\ H_2O}{Zn} = \frac{287{,}56\ \text{(Molekulargew.)}}{65{,}38\ \text{(Atomgewicht)}} = \frac{x}{1} = 4{,}4$$

Die Stammlösung I enthielt 4,4 g Zinksulfat in 1000 ml Wasser; das entspricht einer Zinkmenge von 1 mg in 1 ml Lösung.

Für die Stammlösung II wurden 10 ml der ersten Lösung auf 1000 ml mit $H_2O$ aufgefüllt, entsprechend 10 y Zink pro ml Lösung.

10 ml Lösung II auf 100 ml mit $H_2O$ aufgefüllt, ergaben die Stammlösung III, die 1 y Zink in 1 ml enthielt.

Von der Stammlösung III wurden jeweils 1 ml mit einem Zinkgehalt von 1 y, 2 ml mit 2 y usw. nach der oben angegebenen Methode untersucht und die photometrischen Werte in ein Koordinatensystem eingezeichnet. Auf der Ordinate wurden y Zink/ml und auf der Abszisse die Extinktionswerte aufgetragen. Es ergab sich eine linear ansteigende Kurve.

## V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### 1. Der Serumzinkgehalt der gesunden nicht schwangeren Frau.

Der Zinkgehalt im Blutserum ist, wie der aller Spurenelemente, nur gering. Wie die Literaturzusammenstellung in Tabelle 4 zeigt, sind die Werte recht unterschiedlich. Die meisten der älteren Ergebnisse liegen wohl zu hoch. Die früher angewandten Verfahren waren zu ungenau. VALLEE und GIBSON (78), die schon mit der empfindlichen Dithizonmethode arbeiteten, geben sehr hohe Plasmazinkwerte an. Man muß wohl annehmen, daß hier technische Mängel bei der Aufarbeitung des Materials und der Bestimmung vorliegen.

Tabelle 4

Der Zinkgehalt des Plasmas und der Blutzellen des Erwachsenen (Literaturangaben)

| Untersucher | Jahr | Anz. d. Fälle | Plasma y% | Blutzellen y% |
|---|---|---|---|---|
| BURSTEIN | 1929 | - | 333 | 758 |
| SMIRNOW | 1948 | - | - | 1300 |
| VALLEE u.GIBSON | 1948 | 15 m. | 120-390-1140 | 910-1420-1840 |
| | | 16 wbl. | 120-310-1010 | 1130-1450-1840 |
| BERFENSTAM | 1949 | 24 | 72-113- 160 | 1130-1303-1600 |
| WOLFF | 1950 | 50 m. | 137-197- 284 | - - - |
| | | 50 wbl. | 141-194- 272 | - - - |
| | | 10 m. | - - - | 1101-1300-1501 |
| | | 10 wbl. | - - - | 1101-1295-1497 |
| VIKBLADH | 1950 | 18 wbl. | - - - | 1423-1783-2093 |
| | 1951 | 50 m. | 84-125- 159 | - - - |
| | | 50 wbl. | 88-123- 163 | - - - |
| BERFENSTAM | 1952 | 84 m. | $110^{\pm}2$ | $1286^{\pm}24$ |
| | | 42 wbl. | $108^{\pm}4$ | $1202^{\pm}30$ |
| RECHENBERGER | 1955 | - | 115-145- 185 | - - - |
| WOLFF | 1956 | 108 m. | 97-129- 158 | - - - |
| | | 80 wbl. | 101-132- 163 | - - - |
| ROTHE | 1960 | 20 wbl. | 88-103- 127 | - - - |

Der Serumzinkgehalt beträgt nach unseren Untersuchungen (s. Tabelle 5) 121 $\pm$ 26 y %. Der von uns errechnete Mittelwert liegt höher als der von ROTHE und Mitarbeitern (58) sowie der von BERFENSTAM (3) angegebene. Er entspricht aber den von VIKBLADH (83, 84) gefundenen Werten. WOLFF (88) und RECHENBERGER (55) geben einen höheren Gehalt an.

Tabelle 5

Der Serumzinkgehalt der gesunden Frau

| Lfd. Nr. | Alter | Serumzinkgehalt y % |
|---|---|---|
| 1 | 34 | 150 |
| 2 | 24 | 82 |
| 3 | 23 | 152 |
| 4 | 24 | 132 |
| 5 | 21 | 112 |
| 6 | 26 | 124 |
| 7 | 29 | 140 |
| 8 | 32 | 92 |
| 9 | 48 | 144 |
| 10 | 46 | 80 |
| 11 | 29 | 100 |
| 12 | 26 | 146 |
| 13 | 25 | 160 |
| 14 | 45 | 106 |
| 15 | 29 | 114 |
| 16 | 58 | 128 |
| 17 | 54 | 138 |
| 18 | 24 | 80 |
| Gesamtmittelwert | | 121 ± 26 |

Errechnet man aus den uns heute vorliegenden Literaturangaben den Mittelwert, so ergibt sich, wenn man die sicher zu hoch liegenden Ergebnisse von BURSTEIN und von VALLEE und GIBSON ausläßt, aus 558 Fällen ein mittlerer Serumzinkgehalt des Menschen von 134 y %. Dieser Wert deckt sich mit den von uns gewonnenen Ergebnissen von 121 ± 26 y %.

Wir dürfen heute wohl unterstellen, daß der Serumzinkgehalt normalerweise 100 - 150 y % ausmacht.

Das Serumzink liegt, wie die Untersuchungen von VIKBLADH (83, 84) und WOLFF (88) gezeigt haben, in 2 Fraktionen vor. Neben einem locker gebundenen Serumzinkanteil, der durch Aluminiumoxyd leicht abspaltbar ist, gibt es eine fest gebundene Serumzinkfraktion, die auf diese Weise nicht von ihren Trägerproteinen abgespalten werden kann. Beide Fraktionen stehen in einem festen Verhältnis von 60 % : 40 % zueinander. Unter pathologischen Bedingungen verändert sich nur die locker gebundene Serumzinkfraktion.

Das fest gebundene Serumzink gehört der Globulinfraktion der Bluteiweißkörper an, das lose gebundene Serumzink wandert bei der elektrophoretischen Auftrennung vorwiegend mit der Albuminfraktion. In dieser Fraktion sieht man heute die Transportform des Zinks.

Bei Änderung des pH-Wertes läßt sich das Zink sehr leicht abspalten. Unter pH 4 und über pH 11,5 ist die Ionisierung des Zinks vollständig. Das Zink ist also leichter von den Transporteiweißen abzuspalten als vergleichsweise das Eisen, bei dem die Säurehydrolyse erst bei pH 1 vollständig ist.

Die Bindungskapazität des Serums für Eisen ist begrenzt, für Zink dagegen scheint sie unbegrenzt zu sein, wie Belastungen mit Zinksulfat zeigten (3). Das Plasma kann zusätzlich größere Mengen an Zink aufnehmen und binden. Die obere Sättigungsgrenze ist noch unbekannt. Man kann, ohne besondere Störungen bei der Versuchsperson hervorzurufen, 100mal höhere Plasmazinkwerte erzielen.

Belastet man Kaninchen mit Zink, so verschwindet es in ionisiertem Zustand rasch aus der Blutbahn. Ist es dagegen an Eiweiß gebunden, so fällt die Belastungskurve nur langsam ab.

Bei peroraler Zufuhr von $Zn^{65}$ fanden sich bei Hunden 20 - 30 % der kreisenden Aktivität des Serums im Albuminbereich, je 20 - 30 % im Bereich der $a_1$- und $a_2$-Globuline und der Rest gleichmäßig verteilt in den $b_1$- und y-Globulinfraktionen. Die Aktivität im Albuminbereich sank

schnell ab, während sie in der a-Globulinfraktion über längere Zeit fast konstant blieb (88). Ein Dimorphismus scheint - im Gegensatz zum Serumeisen - beim Serumzink nicht zu bestehen (s. Tabelle 4). Bei den Blutzellen allerdings meint WOLFF einen statistisch gesicherten, geschlechtsgebundenen Unterschied festgestellt zu haben.

Die Biomorphose beeinflußt den Serumzinkgehalt nur gering. GIAYA (30) machte die Beobachtung, daß die Zinkwerte im Alter sowohl in den Erythrocyten als auch im Serum zunehmen. An unserem Material läßt sich das nicht überzeugend demonstrieren. Bei der Bestimmung des Zinkgehalts in den verschiedenen Organen fand sich mit zunehmendem Lebensalter mehr Zink.

Tagesschwankungen im Serumzinkgehalt konnten wir nicht beobachten. VIKBLADH (84) glaubt, in Parallele zum Verhalten des Serumeisens, Tagesschwankungen beim Serumzink beobachtet zu haben. Nach ihren Angaben liegt der Wert nachmittags um 8 % niedriger als morgens. Die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch die Jahreszeiten scheinen ohne statistisch beweisbaren Einfluß auf den Serumzinkgehalt zu sein. Nur WOLFF (88) gibt an, daß er zwischen Winter und Frühjahr unterschiedliche Werte gefunden habe. Die Schwankung ist jedoch gering, statistisch allerdings gesichert. Verwechslungen mit pathologischen Abweichungen im Verhalten des Serumzinks konnten nach Meinung von WOLFF nicht entstehen.

Der Serumzinkgehalt wird, wie diese Ausführungen zeigen, äußerst konstant gehalten, obgleich mit der Nahrung täglich recht unterschiedliche Zinkmengen zugeführt werden. Das beweist, so meinen wir, daß es spezifische Regulationsmechanismen für den Zinkhaushalt geben muß, die uns heute noch völlig unbekannt sind. Nur durch grobe, unphysiologische Eingriffe gelingt es beim Tier, den Serumzinkgehalt zu ändern. So konnte BERFENSTAM (3) beim Kaninchen beobachten, daß der Zinkgehalt nach Injektion von Zinksalzen bis auf 10 mg % anstieg. Auch nach übermäßiger oraler Zink-Zufuhr stieg der Serumzinkgehalt an, dann nahm auch der Gehalt der Blutzellen an Zink zu.

Die Carboanhydraseaktivität war jedoch nicht gesteigert. Mit Abnahme des Plasmazinkgehalts nahm auch der Zinkgehalt der Erythrozyten wieder ab.

Unter normalen physiologischen Bedingungen werden wohl derartig massive Dosen an Zink nie zugeführt, so daß die normalen Regulationsmechanismen ausreichen, die Schwankungen der Zinkresorption aus der Nahrung abzufangen und auszugleichen, so daß der Zinkgehalt des Serums weitgehend konstant gehalten werden kann.

## 2. Der Serumzinkgehalt der Frau in der Schwangerschaft.

Die Gravidität mit ihren hormonalen Umstellungen beeinflußt auch den Stoffwechsel der Spurenelemente. Während der Serumkupferspiegel zunimmt, sinkt der Eisen- und Zink-Gehalt, besonders in der 2. Schwangerschaftshälfte, ab (s. Abbildung 4). Der Kupferspiegel ist am Ende der Zeit etwa 3mal so hoch, wie vor der Gravidität (47). Der Eisen- und der Zinkgehalt dagegen sinken um 20 - 30 % ab (70).

Tabelle 6

Der Serumzinkgehalt der Frau in den einzelnen Monaten der Schwangerschaft

| Zahl d. Fälle | mens | Serumzinkgehalt y % Mittelwerte | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 | II - IV | 154,8 ± 37 | 155 | I. Trimester |
| 5 | V | 139,0 ± 27 | | |
| 5 | VI | 124,8 ± 46 | 131 | II. Trimester |
| 6 | VII | 129,3 ± 47 | | |
| 11 | VIII | 113,2 ± 25 | | |
| 11 | IX | 128,5 ± 39 | 123 | III. Trimester |
| 8 | X | 125,0 ± 34 | | |
| 25 | zur Geburt | 109,0 ± 30 | | |

Mit unseren Ergebnissen können wir die Einzelbeobachtungen von VIKBLADH (84) und BERFENSTAM (3) bestätigen.

Daß die Abnahme des Serumzinkgehalts in der 2. Hälfte der Gravidität lediglich einen Verdünnungseffekt infolge der Plasma- und Blutvermehrung vorstellt, ist unwahrscheinlich. Wie Abbildung 1 zeigt, nimmt der Serumzinkgehalt schon zu einer Zeit ab, in der die vermehrte Blutbildung zur Auffüllung der in der Gravidität neu entstandenen Blutbahnen noch nicht begonnen hat.

Abbildung 1

Der Serumzinkgehalt in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.

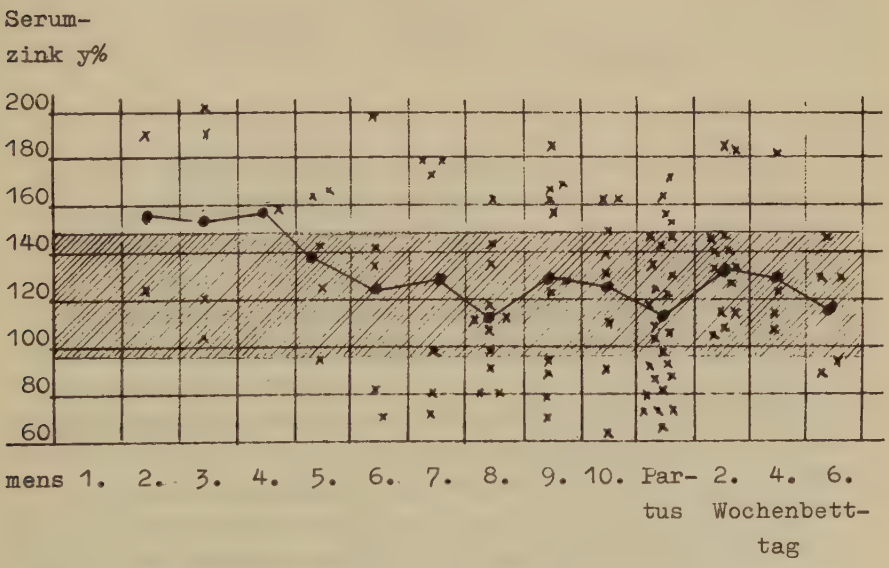
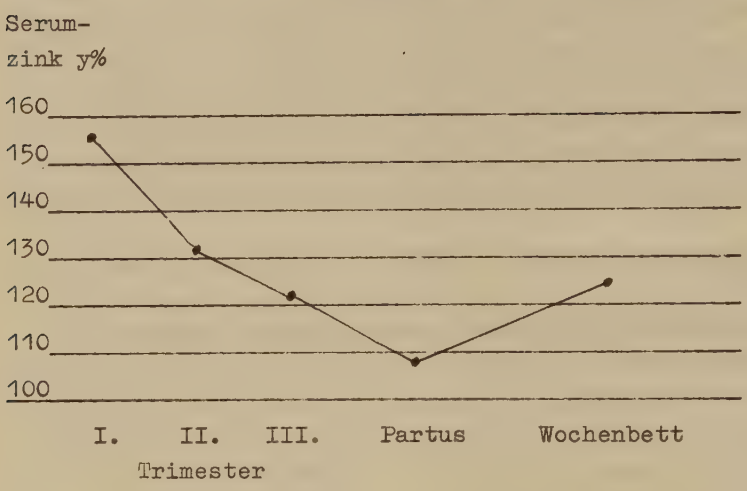


Abbildung 2

Der Serumzinkgehalt der Frau in der Schwangerschaft.

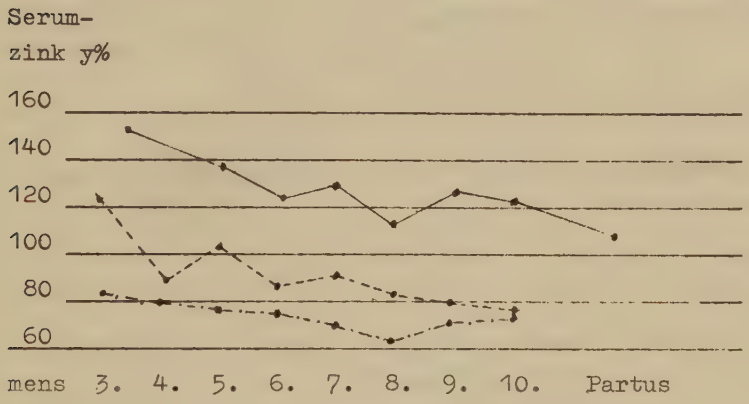



Die Ursache für die Abnahme des Serumzinkgehalts in der Gravidität ist noch unbekannt. ROTHE und Mitarbeiter (58) glauben, die Abnahme mit dem vermehrten Zinkbedarf der Frucht erklären zu können. Diese Vorstellung erscheint uns unzureichend. Sie ignoriert die große Dynamik des Stoffwechsels der Spurenelemente. Ein vermehrter Transport von Zink führt eher zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels. Nur bei Zinkmangel des mütterlichen Organismus wäre eine Verminderung des Serumspiegels denkbar. Zinkmangel ist aber beim Menschen noch nicht nachgewiesen. Auch ist der tägliche Bedarf der Frucht nur gering.

Bei einem Gesamtzinkbestand des Neugeborenen von 60 mg errechnet sich bei einer Tragdauer von 280 Tagen ein täglicher Bedarf des Feten von 200 y. Dieser ist bei einer täglichen Zufuhr von 10 - 15 mg Zink mit der Nahrung unschwer zu decken, selbst wenn man berücksichtigt, daß evtl. nur Bruchteile des Nahrungszinks resorbiert werden.

Abbildung 3

Der Serumzinkgehalt der Frau in der Schwangerschaft (eigene Werte im Vergleich zur Literatur).

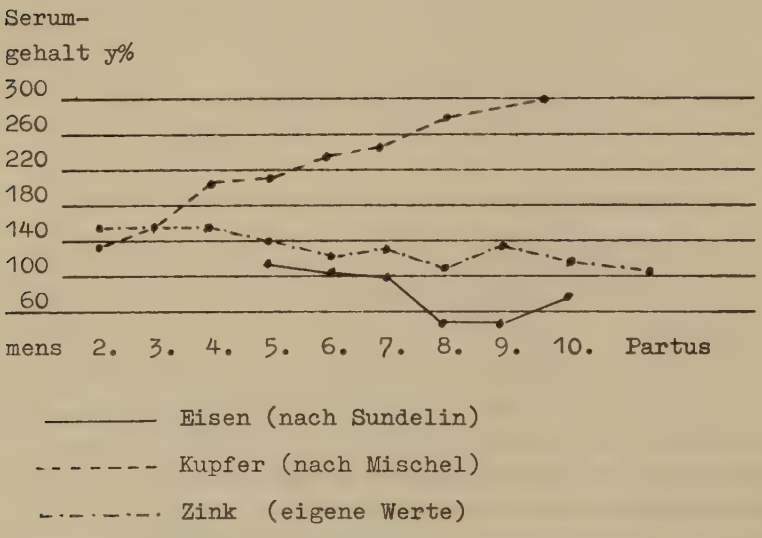



Auch die von ROTHE (58) diskutierte Vorstellung, wonac die Abnahme des Serumzinks durch qualitative und quantitative Veränderungen der Serumproteine ausgelöst werde, besitzt wenig Überzeugungskraft. Die Serumproteine können, wie im Tierversuch und an Menschen nachgewiesen, enorme Mengen an Zink aufnehmen. Eine Sättigungsgrenze ist - im Gegensatz zum Eisen - nicht bekannt. Selbst eine Verminderung des Serumproteingehaltes muß nicht zwangsläufig auch eine Herabsetzung der Transportfähigkeit für Zink bedeuten. Zudem ist, wie MISCHEL (48) vorgerechnet hat, der Gesamteiweißgehalt des Blutserums am Ende der Zeit größer als außerhalb der Gravidität. Auch die Zunahme des Zinkgehaltes der Erythrozyten spricht gegen eine solche Annahme und zeigt, daß hier andere Regulationsmechanismen wirksam sein müssen.

Als wirkliche Ursache für die Veränderungen des Zinkgehaltes in Blut und Serum sind wohl vielmehr die hormonalen Umstellungen der Gravidität anzusehen, die ja auch die Mikroelemente Eisen und Kupfer beeinflussen. Daß die einzelnen Spurenelemente dabei eigenen Gesetzmäßigkeiten unterliegen, zeigt Abbildung 4.

Abbildung 4

Der Serumgehalt an Eisen, Kupfer und Zink während der Schwangerschaft.




3. Der Serumzinkgehalt im Nabelschnurblut.

Der Serumzinkspiegel des Neugeborenen liegt höher als der mütterliche. Nach unseren Bestimmungen beträgt der mittlere Serumzinkgehalt 172 y% zur Geburt (s. Tabelle 7 und Abbildung 5) und liegt damit um rund 50 % höher als der der Mutter bei der Entbindung.

Unsere Befunde entsprechen denen von VIKBLADH (84) und BERFENSTAM (3). Diese fanden im Nabelschnurblutserum 25 % mehr Zink als im mütterlichen Serum.

Tabelle 7

Der Serumzinkgehalt der Mutter und des Kindes zur Geburt.

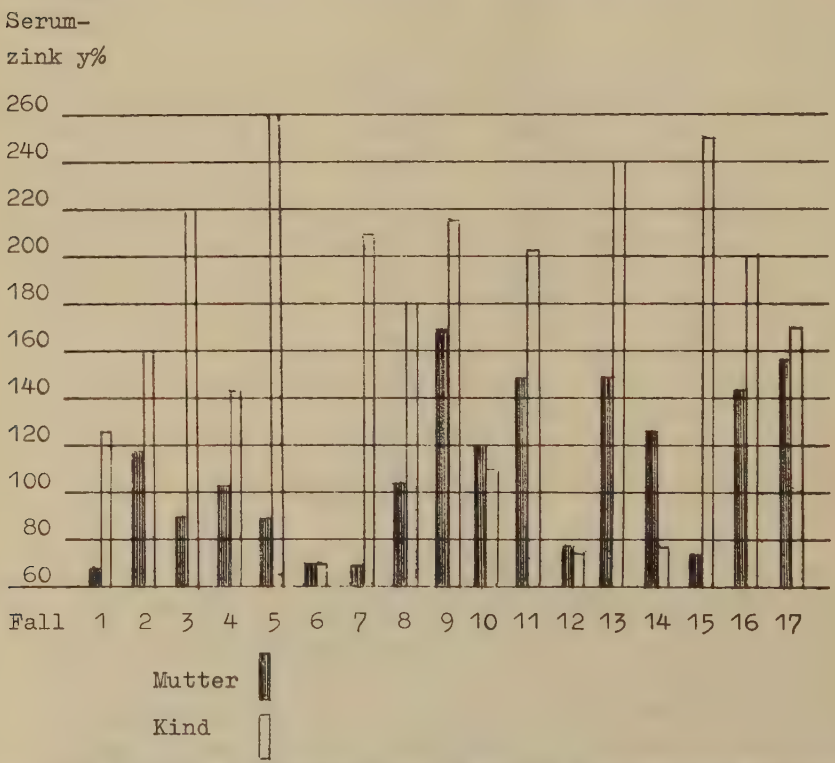
| Lfd. Nr. | Serumzinkgehalt y% | |
|---|---|---|
| | Mutter | Kind |
| 1 | 68 | 126 |
| 2 | 118 | 160 |
| 3 | 90 | 220 |
| 4 | 106 | 144 |
| 5 | 86 | 260 |
| 6 | 72 | 72 |
| 7 | 72 | 210 |
| 8 | 104 | 180 |
| 9 | 172 | 218 |
| 10 | 120 | 112 |
| 11 | 146 | 202 |
| 12 | 78 | 76 |
| 13 | 148 | 240 |
| 14 | 128 | 78 |
| 15 | 72 | 252 |
| 16 | 144 | 200 |
| 17 | 156 | 170 |
| Mittel | 111 ±32 | 172 ±59 |

Das Verhalten des Serumzinks entspricht auch hier dem des Eisens, während Kupfer sich gerade umgekehrt verhält. Da der kindliche Serumzinkspiegel höher liegt als der mütterliche, kann es sich nicht um eine einfache Diffusion handeln. Das Zink muß, wie das Eisen, aktiv auf die fetale Seite der Plazenta gebracht werden. Der Transportmechanismus innerhalb der Plazenta ist bis jetzt noch nicht bekannt. Beim Eisen übernimmt das Ferritin den diaplazentaren Transport.

Aus welcher Quelle die Frucht ihren Zinkbedarf deckt, ist noch unentschieden. Theoretisch gesehen kommen, wie beim Eisen, sowohl die Erythrozyten als auch das Serum als Lieferant in Frage. Da nach Belastung mit Zinksalzen schon in kurzer Zeit (30 - 60 Min.) der Serumzinkspiegel der Frucht um 100 % ansteigt (3, 76), so ist es wahrscheinlicher, daß das Serum der Lieferant des fetalen Zink ist.

Abbildung 5

Das Serumzink der Mutter und des Kindes zur Geburt.




Der kindliche Plasmaspiegel scheint von dem der Mutter unmittelbar abhängig, eine Tatsache, die uns vom Eisenstoffwechsel her geläufig ist. Dementsprechend muß wohl auch damit gerechnet werden, daß die Versorgungslage des

Kindes von der Versorgungslage der Mutter abhängig ist. Ein Zinkmangel der schwangeren Frau bedeutet damit ein erhöhtes Risiko für das Kind und könnte, analog den Verhältnissen im Eisenstoffwechsel, bei ihm zu Dauerschäden führen.

Der tägliche Bedarf der Frucht muß mit 0,5 mg angesetzt werden. Daß er den Serumzinkgehalt der Mutter beeinflußt, ist unwahrscheinlich.

4. Der Serumzinkgehalt im Wochenbett.

Der Serumzinkgehalt nimmt, wie Tabelle 8 und Abbildung 1 zeigen, schon in den ersten Tagen des Wochenbettes wieder zu. Er erreicht mit dem 4. - 6. Tag den Normalwert der nicht schwangeren Frau.

Tabelle 8

Der Serumzinkgehalt der Frau im Wochenbett

| Zahl d. Fälle | Wochenbettag | Serumzinkgehalt y% Mittelwerte |
|---|---|---|
| 25 | Geburt | 109,0 ± 30 |
| 13 | 2. | 136,5 ± 22 |
| 4 | 4. | 131,2 ± 19 |
| 5 | 6. | 118,0 ± 23 |

ROTHE und Mitarbeiter (58) fanden nach 6 Wochen post partum einen stark erniedrigten Serumzinkgehalt. Diese Beobachtung können wir nicht bestätigen. Sie widerspricht auch dem Verhalten des Serumeisen- und Serumkupferspiegels. Selbst der so stark erhöhte Serumkupferspiegel ist nach 6 Wochen wieder normalisiert (47)

Tabelle 9

Der Serumzinkgehalt bei Schwangerschaftsspätgestose.

| Fall | Datum | R R mm/Hg | mens | Ö-deme | Urin Sediment | Urin Eiw.n. Esbach ‰ | Rest-N mg % | Serum-zn/y% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G. T. 24 J. II para | A 7.10. | 220/130 | X | ++ | gran.Zyl. Leuco + Ery + | 12 | | |
| | 15.10: | 210/140 | X | + | ø | 8 | 31,9 | 310 |
| | E 26.10. | 170/130 | | ø | ø | 2 | 30,2 | 310 |
| | 11.11. | 140/80 | | ø | ø | 0,25 | | 194 |
| H. K. 22 J. I para | S 28.11. | 130/80 | | ø | | ø | | 122 |
| | A 14.12. | 180/110 | X | + | Leuco + Ery + | 10 | | |
| | 22.12. | 150/110 | X | ø | Leuco + Ery + | 6 | 38,9 | 280 |
| | E 6.1. | 150/85 | | ø | ø | 6,5 | 28,3 | 262 |
| | 12.1. | 135/80 | | ø | ø | Spur | 25,5 | 197 |
| H. P. 21 J. I para | A 12.1. | 150/110 | X | + | ø | Spur | | |
| | E 13.1. | 110/75 | | + | ø | Spur | | |
| | 19.1. | 130/85 | | ø | ø | ø | | 188 |
| B. J. 24 J. I para | A 13,1. | 180/130 | X | ++ | Leuco + | 2,5 | | |
| | E 17.1. | 140/110 | | ø | ø | 0,5 | | |
| | 19.1. | 125/80 | | ø | ø | 0,25 | | 140 |
| C. S. 21 J. I para | A 4.2. | 155/100 | X | + | Leuco + | 5 | | |
| | E 16.2. | 140/90 | | ø | ø | 5 | | 68 |
| | | | | | | | | |
| J. H. 25 J. I para | A 27.5. | 165/115 | IX | ø | ø | ø | | 40 |
| | E 16.7. | 180/125 | | ++ | Leuco + | 7,5 | | |
| | | | | | | | | |

A = Klinikaufnahme, E = Entbindung, S = Schwangerenberatung

## 5. Der Serumzinkgehalt bei Schwangerschaftsspätgestose.

Die Untersuchungen von ROTHE und Mitarbeitern (58) ergaben, daß der Serumzinkgehalt bei leichter Schwangerschaftsspätgestose sich nicht von den Werten bei gesunden Frauen des gleichen Schwangerschaftsmonats unterscheidet. Bei schweren Fällen fanden sie ein statistisch signifikantes Absinken des Serumzinkgehaltes. Die klinischen Erscheinungen standen in keiner Relation zur Schwere des Zinkverlustes des Serums. - Bei Eklampsien, der schwersten Form der Spätgestose, war der Serumzinkgehalt niedrig. Eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht.

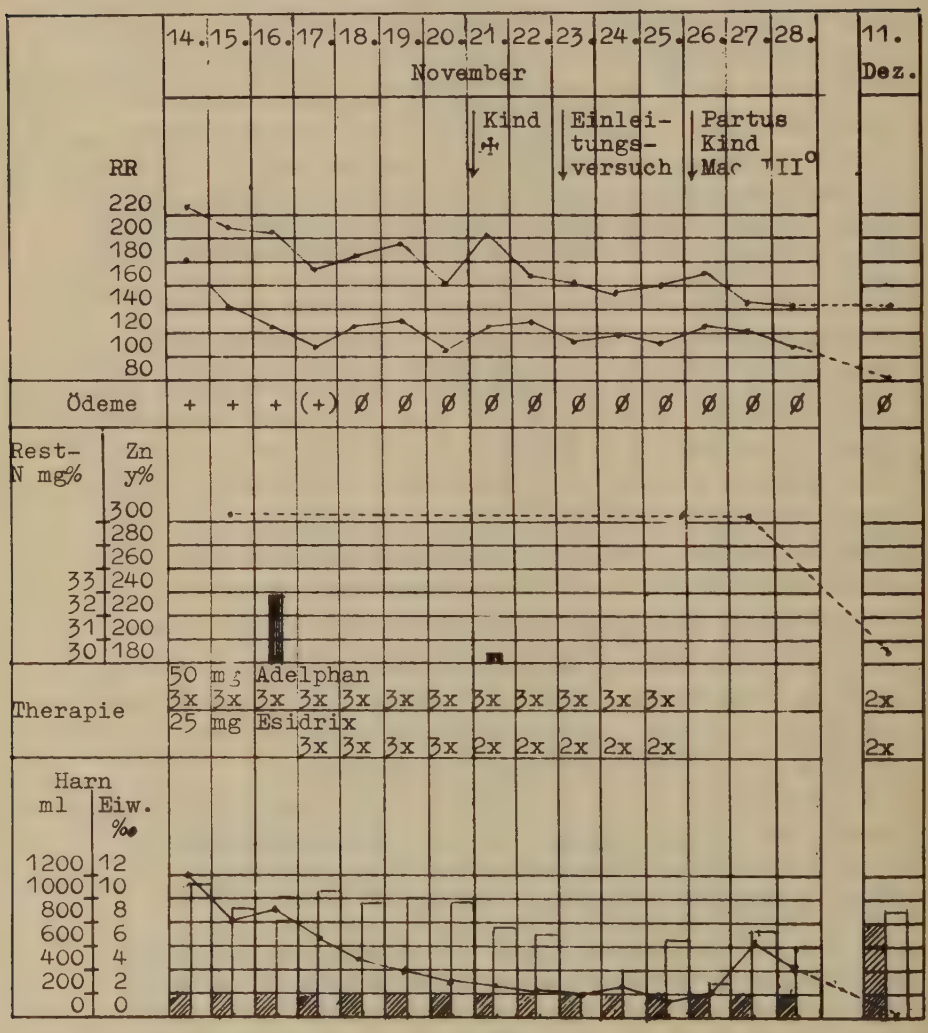
Diese Beobachtungen können wir nur zum Teil bestätigen. Wir fanden, wie Tabelle 9 zeigt, daß es Fälle von Spätgestose mit niedrigem und andere mit hohem Serumzinkspiegel gibt. In einem Fall mit einem Serumzinkgehalt von nur 40 y% (s. Tab. 9, J. H.) war die Gestose klinisch noch nicht voll ausgeprägt, als die Zinkbestimmung durchgeführt wurde. Die subjektiven Beschwerden der Patientin bestanden in Kopfschmerzen und Augenflimmern; objektiv war ein Blutdruckanstieg zu verzeichnen. - In schweren Fällen von Schwangerschaftstoxikose beobachteten wir einen starken Anstieg des Serumzinks. Da wir in zwei Fällen Verlaufsuntersuchungen über längere Zeit machten (Tab. 9, Fall G.T. und H.K. und Abb. 6 u.7), sind hier methodische Fehler ausgeschlossen.

Abbildung 6 zeigt den Verlauf einer schweren Spätgestose. Der Serumzinkgehalt ist bis auf 300 y% erhöht. Der entsprechende Normalwert bei ungestört verlaufender Schwangerschaft liegt bei 125 y%.

Die Medikation mit blutdrucksenkenden und ödemausschwemmenden Mitteln mildert zwar die Krankheitssymptome, läßt aber das Serumzink unbeeinflußt. Auch der intrauterine Tod des Kindes löst keinen Abfall des stark überhöhten Zinkspiegels aus. Erst nach Ausstoßung des mazerierten Feten und der Plazenta sinkt der Serumzinkgehalt ab und normalisiert sich in relativ kurzer Zeit. - Ein weiterer Fall von schwerer Gestose,

Abbildung 6

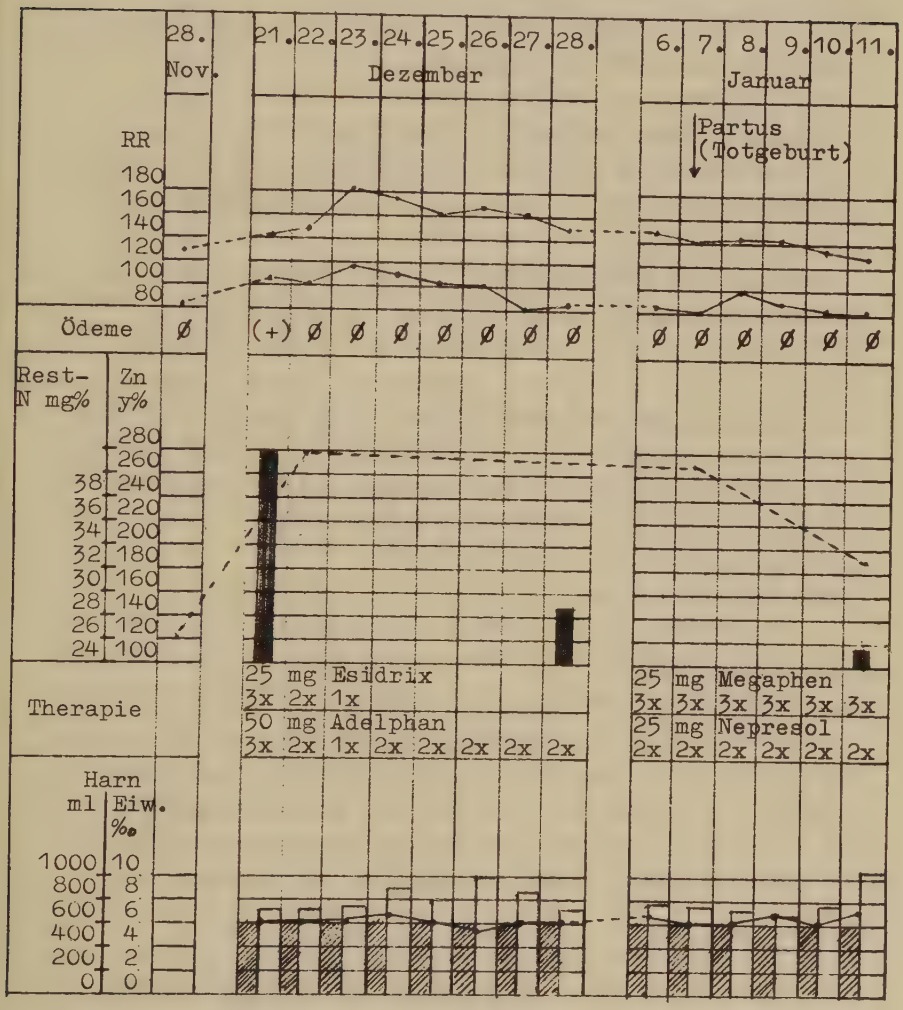
Der Serumzinkgehalt bei schwerer Gestose.
Fall 1: G. T., 24 Jahre, II-para.




------ y% Serumzink
▮ mg% Reststickstoff
▨ Flüssigkeitszufuhr/24 Std.
▯ Urinausscheidung/24 Std.
——— ‰ Harneiweiß nach Esbach

Abbildung 7

Der Serumzinkgehalt bei schwerer Gestose.
Fall 2: H. K., 22 Jahre, I-para.



dessen Verlauf in Abbildung 7 dargestellt ist, zeigt ein ganz ähnliches Bild. Auch hier bleibt der Serumzinkspiegel der Mutter unverändert hoch, solange noch Frucht und Plazenta im Uterus sind. Nach der Entbindung sinkt der Zinkgehalt ziemlich rasch ab.

Unsere Beobachtungen lassen vermuten, daß die Zunahme des mütterlichen Serumzinks nicht von der Frucht, sondern von der Plazenta ausgelöst wird. Der Tod des Kindes und das Erlöschen des kindlichen Stoffwechsels hat keinen Einfluß auf den Serumzinkspiegel der Mutter (Abb.6), dagegen sinkt er rasch ab, sobald die Plazenta ausgestoßen ist.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß sich das Serumzink bei Spätgestose nicht einheitlich verhält. In einigen Fällen ist es vermindert, in anderen stark erhöht. Ob sich hinter dem unterschiedlichen Verhalten causale Vorgänge bei der Entstehung der Spätgestose verbergen, läßt sich noch nicht entscheiden. Sicher ist, daß bei Hypertension der Serumzinkspiegel erhöht, bei chronischer Glomerulonephritis und Nephrose erniedrigt ist (88, 56).

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir bestimmten den Serumzinkgehalt nach der Methode von VALLEE und GIBSON bei gesunden nicht schwangeren Frauen, bei Schwangeren während der einzelnen Monate der Gravidität, bei Müttern und Neugeborenen zur Geburt, bei Wöchnerinnen und bei Schwangeren mit Spätgestose.

2. Bei 18 gesunden nicht schwangeren Frauen im Alter von 21 bis 58 Jahren lagen die Serumzinkwerte zwischen 80 und 160 y%. Daraus ergibt sich ein mittlerer Normalwert von 121 $\pm$ 26 y%. Eine Abhängigkeit des Zinkgehaltes vom Lebensalter konnten wir nicht feststellen.

3. Während der Schwangerschaft sinkt die Zinkkonzentration im Serum um 30 % ab. Im ersten Trimester liegt sie

mit 155 y% etwas über der oberen Grenze der mittleren Schwankungsbreite des Normalwertes, bei der Geburt nähert sie sich bei einem Mittelwert von 109 y% der unteren Grenze.

4. Der Serumzinkspiegel des Neugeborenen betrug bei der Geburt 172 ± 59 y% und lag damit durchschnittlich um 50 % höher als der mütterliche. Die Schwankungsbreite war relativ groß. Nur in 2 Fällen von 17 war der Zinkgehalt des Kindes niedriger als der der Mutter, in 2 Fällen waren mütterliche und kindliche Zinkwerte gleich.

5. Im Wochenbett stieg der Serumzinkgehalt der Mutter wieder an. Bereits am 2. Tag post partum hatte er mit 136 y% einen mittleren Normalwert erreicht.

6. Bei Schwangerschaftsspätgestose war das Verhalten des Serumzinks unterschiedlich. Wir fanden einerseits extrem niedrige Werte von 40 und 68 y% und andererseits, bei besonders schwerer Toxikose, bis über 300 y%. Bei der Verlaufsuntersuchung zeigte sich, daß der hohe Zinkgehalt weder durch Medikation, noch durch das intrauterine Absterben der Frucht beeinflußt wurde. Erst mit der Ausstoßung der Frucht und Plazenta sank der Serumzinkspiegel und normalisierte sich langsam.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS


1. Archibald, J.G. — J. Dairy. Sci. 27, 257 (1943)

2. Austr. Commenw. Sci. Indust. Res. Org. 4th Ann.Rep.1951/52

3. Berfenstam, R. — Acta paed. 41, Suppl. 87 (1952)

4. Berfenstam, R. — Acta Soc. Med. Upsal. 54, 349 (1949)

5. Bertrand, G., Bhattacherjee, R.C. — Bull. Soc. Sci. Hyg. Aliment. 23, 369 (1935)

6. Birkner, V. — J. Biolog. Chem. 38, 191 (1919)

7. Bodansky, J. — J. Biolog. Chem. 44, 399 (1920)

8. Bowness, J.M., Morton, R.A. — Biochem. J. 51, 530 (1952)

9. Bowness, J.M., Morton, R.A. — Biochem. J. 53, 620 (1953)

10. Bowness, J.M., Morton, R.A., Shakir, M.H., Stubbe, A.L. — Biochem. J. 51, 521 (1952)

11. Bradley, H.C. — Science 19, 196 (1904)

12. Burstein, A.I. — Biochem. Ztschr. 216, 449 (1929) zit. n. Berfenstam

13. Cloetens, R. — Biochem. Ztschr. 308, 37 (1941)

14. Colmano, G., Fiori, C. — Rev. Zootic. 24, 370 (1951) ref. Nutr. Abstr. and Rev. 21, 931 (1952)

15. Davenport, H.W. — J. Physiol. 97, 32 (1939)

16. Day, R., Franklin, J. — Science 104, 363 (1946)

17. Day, H.G., Skidmore, E.B. — J. Nutr. 33, 27 (1947)

18. Dobrowski, Marchlewski — Biochem. Ztschr. 282, 387 (1935)

19. Drinker, R.E., Collier, E.S. — J. Industr. Hyg. 8, 257 (1926)

20. Drinker, K.R., Fehnel, J.W., Marsh, M. — J. Biol. Chem. 72, 375 (1927)

21. Eggleton, W.G. — The Caduceus 17, 103 (1938)

22. Eggleton, W.G. — Biochem. J. 33, 403 (1939)

23. Eisenbrand, J., Sienz, M. — Ztschr. physiol. Chem. 268, 1 (1941)

24. Eisenbrand, J, Wegel, F. — Ztschr.physiol.Chem. 268, 26 (1941)

25. Fairhall, L.T., Hoyt, L.H. — J. Clin. Invest. 7, 537 (1929)

26. Fairhall, L.T., Richardson — J. Am. Chem. Soc. 52, 938 (1930)

27. Follis, R.H. jun. McCollum, H.G.D. and E.V. — J. nutr. 22, 223 (1941)

28. Foster, J.W., Denison, F.W. jun. — Nature 166, 833 (1950)

29. Gessert, C.F., Bermann, D.T., Kastelic, I. Bentley, O.G., Phillips, P.H. — J. Dairy Sci. 35, 696 (1952)

30. Giaya, S. — Compt.rend.Acad.sc. 170, 906 (1920)

31. Gibson, J.G., Vallee, B.L., Fluharty, R.G. Nelson, J.E. — Proc. 4th intern. congr. cancer res. St. Louis p. 104 (1947)

32. Gibson, J.G., Vallee, B.L., Fluharty, R.G., Nelson, J.E. — Proc. 6th intern. congr. cancer res. Sao Paulo p. 1102 (1954)

33. Grimmet, R.E.R., McIntosh, I.G. — New Sealand J. Agr. 53, 34 (1936)

34. Heller, V.G., Burke, A.D. — J. Biolog. Chem. 74, 85 (1927)

35. Holmberg, C.G. — Biochem. J. 33, 1901 (1933)

36. Hove, E., Elvehjem, C.A. Hart, E.B. — J. Biol. Chem. 136, 425 (1940)

37. Hove, E., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — Am. J. Physiol. 124, 57 (1938)

38. Hove, E., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — Am. J. Physiol. 119, 768 (1957)

39. Imada, S. — Jikkneshokakibyo gaku 15, 147 (1940) ref. n. Nishimura

40. Keilin, D., Mann, T. — Nature(London) 144, 442 (1939)

41. Lechartier, G., Bellamy, F. — C.R. Acad. sci. (Paris) 84, 687 (1877)

42. Levis, H.D., Altshule, M.D. — Blood 4, 442 (1949)

43. Lutz, R.E. — J. Industr. Hyg. 8, 177 (1926)

44. McCance, Widdowsen, E.M. — Biochem. J. 36, 692 (1942)

45. McCance, Widdowsen, E.M., Sheline, G.E., Chaikoff, I.L., Montgomery, M.L. — J. Biol. Chem. 147, 409 (1943)

46. Mendel, H.E., Bradley, H.C. — Am. J. Physiol. 14, 313 (1905), 17, 167 (1906)

47. Mischel, W. — Ztschr.Geb.u.Gyn.155,197 (1960)

48. Mischel, W. — Papierelektrophorese f.Geburtshilfe u.Gynäkologie. Beitrag in Dittmer: Die Papierelektrophorese; Fischer-Verlag, Jena.

49. Monier-Willams, G.W. — Trace Elements in Foots. Shapman and Hall, London, 1949

50. Montgomery, M.L., Sheline, G.E., Chaikoff, I.L. — J. Exp. Med. 78, 151 (1943)

51. Nishimura, H. — J. Nutr. 49, 79 (1953)

52. Quinlan-Watson, F. — Biochem. J. 53, 457 (1953)

53. Raughton, F.J.W. — J. Physiol. 107, 126 (1948)

54. Raulin, J. — Ann.sci.nat.bot. et biol.dépétale 11,93(1869);zit.n.Lutz,R.E., J. Industr. Hyg. 8, 177 (1926)

55. Rechenberger, J. — Ztschr.ges.inn.Med.10,645(1955)

56. Rechenberger, J. — Dtsch. Ztschr. Verd. u. Stoffw. 18, 178 (1958)

57. Roettger, H. — Arch. Gyn. 177, 650 (1950)

58. Rothe, K., Piskazeck, K., Bilek, K. — Arch. Gyn. 192, 349 (1960)

59. Sahyun, Feldkamp — J. Biol. Chem. 116, 555 (1936)

60. Sato, M. Murata, K. — J. Dairy Sci. 15, 451 (1939)

61. Scott, D.A., Fisher, A.M. — J. Clin. Invest. 17, 725 (1938)

62. Scott, D.A., Mendive, J.R. — J. Biol. Chem. 139, 96 (1944) 140,455 (1944)

63. Scoular, F.I. — J. Nutr. 17, 103 (1939)

64. Serra, J.A. — Nature 157, 771 (1946)

65. Smirnow, A.A. — Biokim. 13, 79 (1948)

66. Smith, S.E., Larson, E.J. — J. Biol. Chem. 163, 29 (1946)

67. Spray, C.M., Widdowson, E.M. — Brit. J. Nutr. 4, 361 (1951)

68. Stern, A., Nalder, M., Macy, I.G. — J. Nutr.21 Suppl. p. 8 (1941)

69. Stirn, F.E., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — J. Biol. Chem. 109, 347 (1935)

70. Sundelin, G. — Svenska Läk.-tidning 39, 1451 (1942)

71. Sutton, W.R., Nelson, V.E. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 211 (1937)

72. Thorell, H., Nygaard, A.P., Bonnichsen, R.K. — Acta chem. scand. 9, 1148 (1955)

73. Todd, W.R., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — Am. J. Physiol. 107, 146 (1943)

74. Todd, W.R., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — J. Biol. Chem. 96, 609 (1932)

75. Tupper, R., Watts, R.W.E., Wormall, A. — Biochem. J. 57, 245 (1954)

76. Vallee, B.L. — J. Am. Med. Assoc. 162, 1053 (1956)

77. Vallee, B.L., Adelstein, S.J., Olson, J.A. — J. Am. Chem. 77 , (1955)

78. Vallee, B.L., Gibson, J.G. — J. Biol. Chem. 176, 445 (1948)

79. Vallee, B.L., Gibson, J.G. — Blood 4, 455 (1949)

80. Vallee, B.L., Hoch, F.L. — J. Am. Chem. Soc. 77, 821 (1955)

81. Vallee, B.L., Hoch, F.L., Hughes, W.L. jun. — Arch. Biochem. 48, 347 (1954)

82. Vallee, B.L., Wacker, W. — J. Am. Chem. Soc. 78, 1771 (1956)

83. Vikbladh, I. — The Scand. J. Clin. Labor. Invest. 2, 143 (1950)

84. Vikbladh, I. — The Scand. J. Clin. Labor. Invest. Suppl. 2 (1951)

85. Wachtel, L.W., Hove, E., Elvehjem, C.A., Hart, E.B. — J. Biol. Chem. 138, 361 (1941)

86. Wisconsin, — zit. n. E.J. Underwood: " Trace elements in human and animal nutrition"; New York, Acad. press inc. publ. (1956)

87. Wolff, H.P. — Dtsch. Arch. klin. Med. 197, 263(1950)

88. Wolff, H.P. — Klin. Wschr. 34, 409 (1956)

Herrn Professor Dr. med. Willi S c h u l t z danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. med. habil. W. M i s c h e l für die Überlassung des Themas und die freundliche und großzügige Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

# L e b e n s l a u f

Am 3. April 1926 wurde ich, Tochter des Bankbeamten Bruno D r e h e r und seiner Ehefrau Elfriede, geb. J o p p i e n, in Königsberg (Pr) geboren.

Nach vierjährigem Grundschulunterricht besuchte ich ab 1936 die Bismarck-Oberschule in meiner Heimatstadt. Im Frühjahr 1944 bestand ich die Reifeprüfung. Bis zum Mai 1945 leistete ich den Reichsarbeitsdienst und den Kriegshilfsdienst ab.

Zu Anfang des Jahres 1945 verließen meine Eltern der Kriegsereignisse wegen Ostpreußen und wohnen seit Oktober 1945 in Hamburg. Hier begann ich beim DRK meine Ausbildung als Krankenschwester, die ich im Frühjahr 1949 mit der staatlichen Krankenpflegeprüfung abschloß. Danach arbeitete ich als Operationsschwester in verschiedenen Krankenhäusern.

Im Sommersemester 1956 ließ ich mich bei der Universität Hamburg für die Fachrichtung Medizin immatrikulieren und bestand nach fünf vorklinischen Semestern die ärztliche Vorprüfung. Auch während der sechs klinischen Semester blieb ich in Hamburg. Ich schloß meine akademische Ausbildung mit der ärztlichen Prüfung im Herbst 1961 ab.